

# Mulige årsaker til og behandling av residiverende bakteriell vaginose

## *Probiotika- et supplement?*

Minna Henrika Saanio



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultetet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2012

# Innholdsfortegnelse

Abstract.....	3
Innledning.....	4
Metode.....	8
Resultat.....	9
Diskusjon.....	17
Referanseliste.....	19

# Abstract

**Background:** This is a study of literature about bacterial vaginosis (BV). BV is a common condition among women and untreated it can lead to a number of serious problems. The current treatment of BV is antibiotics, but recurrence is very common. The primary objective of this paper is to look at possible causes for recurrence of BV and to find new research concerning treatment.

**Methods:** To search for reviews and articles of this topic in different databases with focus on publications over the last decade. The articles and reviews were in addition to year of publication also selected by relevance by reading headings and abstracts.

**Results:** It is well known that BV is correlated to the bacterial flora of vagina and to a shift from lactobacilli-dominance to anaerobic flora taking over and causing the malodorous condition. BV is not considered an STD, but correlation to different sexual practices has been shown in a number of studies. This might be due to transmission of biofilms. Current treatment is antibiotics. Due to adverse effects of antibiotics and a possibility for development of drug resistance, research is still going on for other methods to treat this condition.

Probiotics might be a good additional way to treat and prevent BV. **Conclusion:** There is still need for more research concerning the etiology of BV to understand the condition better than today. The discovery of biofilms might provide new information. Some new studies show effect of probiotics as additional treatment to antibiotics for BV.

# Innledning

## Problemstilling

Bakteriell vaginose (Heretter forkortet til BV) er en svært vanlig tilstand blant kvinner i hele verden. Mange opplever tilbakefall etter behandling. Jeg har i denne oppgaven konsentrert meg om å se på hvilke faktorer som kan være med på å forårsake BV og på hva som kan gjøres for å redusere det høye antallet kvinner som opplever residiv. Jeg har fokusert spesielt på behandling av BV med probiotiske midler. Dette er en behandlingsform som ikke har negative konsekvenser i form av bivirkninger eller utvikling av resistens.

## Om bakteriell vaginose

Bakteriell vaginose er en tilstand som forekommer hos kvinner i reproduktiv alder som har østrogenstimulert slimhinne i skjeden. Prevalensen blant kvinner mellom 14 og 49 år varierer fra 10-60 % i ulike studier og avhengig av populasjon, blant annet med høyere forekomst hos afrikanske kvinner(1). Hos kvinner som søker legehjelp for plager med utflod finnes tilstanden hos minst 20 %. Symptomene er økt, melkeaktig, gråhvit utflod som er illeluktende, ofte beskrives lukten som fiske-lignende. Lukten forsterkes hos de fleste etter menstruasjon og etter samleie. Omtrent halvparten av kvinnene som får påvist BV har ikke symptomatiske plager. Inflammasjon eller kløe er som regel ikke deler av det kliniske bildet.

## Patogenese

Patogenesen bak BV er et skifte i skjedens bakterieflora. Hos friske kvinner domineres floraen av ulike typer laktobaciller. Mange av laktobacillene produserer stoffer som er med på å opprettholde den normale bakteriefloraen. Hos kvinner med BV er floraen dominert av andre typer bakterier, spesielt anaerobe bakterier. Disse bakteriene er ofte å finne i små mengder også hos friske kvinner, men hos kvinner med BV finnes den anaerobe floraen i svært store mengder som nærmest fullstendig fortrenger naturlig flora. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species*, *Mobilincus species* og *Atopobium vaginae* er eksempler på bakterier som er forbundet med BV. *G. vaginalis* kan forekomme i en underart som har evnen til å danne biofilm i vaginalepitelet. Slike biofilmer er svært motstandsdyktige for behandling med antibiotika, og dette kan forklare hvorfor så mange blir initialt bedre, for så oppleve tilbakefall innen få uker etter behandling. Det har i flere studier blitt påvist at man kan finne slike *G.*

*vaginalis* biofilmer i ejakulat og urin hos menn(2). Det er fremdeles ikke helt klarlagt om BV kan regnes som en seksuelt overførbart sykdom, men det er helt klart at disse funnene kan tyde på en slik mulighet(2). Ved nedbrytningen av de anaerobe bakteriene i skjeden dannes det aminer. Økt mengde aminer forårsaker den karakteristiske lukten ved BV. Aminene bidrar også til økt deskvamering av epitelet i skjeden og fører til den økte utfloden(3).

## Diagnose

Den vanligste måten å diagnostisere BV på i klinisk praksis er ved å bruke Amsels kliniske kriterier:

- pH i vaginalfluor >4,5
- melkeaktig, homogen utflod
- positiv sniff-test: karakteristisk lukt ved tilsetning av 10 % KOH
- mikroskopi av fluor med påvisning av «clue-celler» som er vaginale epitelceller dekket av bakterier

Ved pH-verdi >4,5 og minst to av de tre påfølgende kriteriene er det 90 % sannsynlighet for at det foreligger BV.

Nugent score er en helt annen metode for påvisning av BV og brukes mye i forskningssammenheng. Metoden krever erfarent personell i analysefasen, men selve innsamling av sekret kan utføres av kvinnen selv og er således en faktor som forenkler innsamling av data(3). Nugent score er en lineær skala som går fra 0 til 10 basert på mikroskopisk analyse av Gram-fargete preparater av vaginalt sekret. Scoren baseres på omtrentlig antall av og forholdet mellom Gram-positive staver (*Lactobacilli*), Gram-negative og variable staver og kokker (*G. vaginalis* og *Mobilincus*). Score 0-3 klassifiseres som normal flora dominert av *Lactobacilli*, 4-6 er intermediær blandingsflora, og en score på 7-10 indikerer BV-flora dominert av anaerobe bakterier, mens *Lactobacilli* er nesten fraværende. Sensitivitet på Nugent score er 89 % og spesifisitet 83 %.

I tillegg til å være reproducerbar i forskning, er denne metoden nyttig ettersom man kan se spermier i slike preparater. Dette har blitt brukt i studier som har sett på sammenhengen mellom bakterieflora og seksuell aktivitet. En ulempe med Nugent score er at det er mange

preparater som blir klassifisert til å være i den intermediære gruppen. Noe av disse representerer normal flora, mens andre er forenelig med BV flora. For eksempel er *A. vaginae* sterkt assosiert med BV, men kan ikke påvises med Nugents score(4). Amsels kliniske kriterier og Nugent score er såpass ulike at det vanskeliggjør sammenligninger av studier gjort på BV med de to ulike kriteriene. Videre har Nugents score 0-3 blitt delt opp i undergrupper på bakgrunn av de ulike grenene av laktobaciller, men dette er til nå lite brukt i forskningssammenheng(4, 5).

## **Behandling**

BV er en tilstand som kan gå i spontan regresjon. Dette skjer i opptil 30 prosent av tilfellene. Man kan ikke på forhånd vite hvilke kvinner som opplever dette, og det er anbefalt å behandle alle med symptomer som har søkt helsehjelp. Verdt å merke seg er at opptil halvparten av kvinnene som har BV ikke oppsøker legehjelp. Dette kan komme av at noen kvinner har milde eller helt fraværende symptomer, og at enkelte tolker symptomene som en del av sin normale tilstand. Det er flere eksperter som argumenterer for å behandle også asymptomatiske kvinner ettersom man da kan redusere de negative konsekvensene av BV.

BV behandles med antibiotika peroralt eller intravaginalt. Nåværende anbefalte behandlingsregimer er følgende: Metronidazol: gel intravaginalt i 7 dager eller tabletter 500mg x2 i 7 dager. Klindamycin vagitorier 100mg daglig i 3 døgn eller klindamycin krem 2 % vaginalt daglig i 7 døgn. Ved residiv anbefales å bruke de samme alternativene som ved nye tilfeller. Det har ikke blitt påvist at langvarig bruk av antibiotika fører til permanent bedring av BV etter opphold av behandlingen(6).

## **Komplikasjoner**

Etter behandling opplever 15-30 % tilbakefall tre måneder etter behandling og opptil halvparten i løpet av det påfølgende året(7). BV er en plagsom tilstand som kan føre til uheldige konsekvenser for både den enkelte kvinnen og for eventuelt svangerskap og foster.

BV fører til betydelig økt risiko for å bli smittet med ulike seksuelt overførbare sykdommer, inkludert HIV(8). Skjedens normalt sure miljø har en beskyttende effekt mot smitte, og bortfall fra dette ser ut til å være en av grunnene til økt smitterisiko. Kvinner som har HIV og BV samtidig, har også økt risiko for å smitte HIV videre til eventuelle partnere ettersom BV øker viral replikasjon av HIV(3).

Gravide kvinner med BV har betydelig økt risiko for spontanabort og for tidlig fødsel(9, 10). Mekanismen bak dette er ikke klarlagt, og det ser ut som behandling av BV i løpet av graviditeten ikke utgjør forskjell på risiko. Det er også økt risiko for lav fødselsvekt og for tidlig vannavgang(11). Det er viktig å behandle og forebygge BV slik at færrest mulig har denne tilstanden, spesielt i forkant av en graviditet.

### **Differensialdiagnoser**

*Trichomonas vaginalis* er en infeksjon i skjeden som skyldes protozoen med samme navn. Dette regnes som en seksuelt overførbart sykdom. Utfloden man kan se ved *trichomonas*-infeksjon likner på den ved BV, men kan oftere ha en gul farge. Det er vanligere med dysuri, irritasjon, kløe og erythem ved *trichomonas* enn ved BV(12).

*Candida vaginitis* er en soppinfeksjon i skjeden som fører til økt utflod. I denne tilstanden finner man som oftest hvit, klumpete utflod som ikke lukter samt irritasjon og kløe(13).

# Metode

Denne oppgaven er først og fremst basert på litteraturstudier. Jeg har søkt på MacMaster PLUS, The Cochrane Library og MEDLINE etter oppsummerte oversikter, meta-analyser og enkeltartikler om emnet. I tillegg har jeg brukt UpToDate og Norsk Elektronisk Legehåndbok for å se hva som er de oppdaterte retningslinjene leger i dag har å forholde seg til med tanke på spesielt den delen av oppgaven som omhandler behandling.

Jeg har begrenset valg av artikler i forhold til flere kriterier. Jeg har konsentrert meg mest om nyere artikler, således har utgivelsesår vært et kriterium. På bakgrunn av sammendrag og overskrifter på artiklene som dukket opp ved mine søk har jeg valgt de med mest relevans for mine problemstillinger. Jeg har også forsøkt å vurdere artiklene i forhold til kvalitet i form av for eksempel antall deltakere i studier, metode og interessekonflikter. Ved å se på slike kriterier har en del artikler blitt utelatt eller nevnes med sine svakheter.

Når det gjelder effekt av behandling med probiotika har jeg brukt to oppsummerte oversikter fra DARE utgitt i hhv. 2008 og 2009 samt en oversikt fra 2010. Disse tre holdt høy kvalitet, derfor valgte jeg å utelate de fleste artikler om dette temaet utgitt før 2008. I tillegg har jeg sett på enkeltartikler utgitt etter de oppsummerte oversiktene for å prøve å finne ut hva som er den nyeste kunnskapen om dette temaet.

Flere av artiklene jeg har brukt fikk jeg anbefalt av veilederen min, Harald Moi.

Mange av artiklene har jeg funnet ved å bruke referanselister i artikler jeg jobbet med underveis.

Jeg har hovedsakelig brukt disse søkeordene:

«bakteriell vaginose», “bacterial vaginosis”, «bacterial vaginosis AND recurrence», 180 treff  
«bacterial vaginosis AND recurrence AND treatment», “bacterial vaginosis AND etiology”,  
“bacterial vaginosis AND lactobacilli”, 299 treff.



# Resultat

## Mulige årsaksfaktorer

### Seksuell atferd

BV er sterkt assosiert med seksuell atferd, selv om det ikke er en endelig konklusjon om hvorvidt det er utelukkende en seksuelt overførbart sykdom eller ikke. Assosiasjonen til seksuell atferd er interessant i forhold til tiltak den enkelte kan gjøre for å unngå så vel insidens som residiv av BV. En oversiktsartikkel utgitt i 2010 har sett på litteraturen som omtaler dette. Det er sterk korrelasjon til antall partnere, hvor hyppig man har samleie og om man nylig har fått en ny partner(1, 14, 15).

Samleie i seg selv er til nå ikke påvist å være eneste årsak til eller en forutsetning for å få BV, men det er påvist å øke forekomst og residiv av BV. Selv om prevalensen er lavere blant jenter som aldri har hatt samleie, forekommer BV også hos disse. Her må en ta i betraktning at informasjon som er basert på selvrapportering ikke alltid er til å stole på. I en studie av en gruppe som hadde fått påvist en seksuelt overførbart sykdom rapporterte 6 % at de aldri hadde hatt samleie(16).

I et normalt ejakulat er pH-verdien 7-8. Når det ejakuleres i skjeden, vil skjedens normale, sure miljø nøytraliseres midlertidig. Hyppig ubeskyttet samleie med ejakulasjon kan således være med på å øke risiko for BV(1). Noen av studiene som har undersøkt sammenhengen mellom BV og samleie har tatt utgangspunkt i analyse av preparater for tilstedeværelse av spermier og Nugents score(1, 17). En slik metode er mer pålitelig enn selvrapportering. Det har også vært lansert en teori om at dette skiftet i bakteriefloraen i forbindelse med seksuell aktivitet og eksposisjon for ejakulat er fysiologisk og reversibel. Et slikt skifte vil hjelpe spermene til overlevelse i skjedens til vanlig sure miljø(17). Det er kjent at et flora som klassifiseres som BV også kan gå spontant tilbake til normal flora, og kan understøtte denne teorien. Det ville være interessant å vite hvorvidt kvinnene som opplever spontan tilbakegang har dannelse av biofilm med *G. vaginalis*.

Høyere forekomst av BV er også assosiert med oralsex, analsex og digital-genital kontakt(14, 18). Ved seksuell stimulering vil vaginal lubrikasjon øke, og pH i dette transudatet er også

høyere enn i skjeden til vanlig, med en pH på 7,3(17). Dette kan være med på å forklare at seksuell kontakt i andre former enn heteroseksuell samleie øker risiko for BV.

Hos lesbiske kvinner er forekomsten av BV høy, også hos monogame par. Dette underbygger at samleie i seg selv ikke er en nødvendig faktor for BV, men at det finnes elementer av seksuell overføring(18).

### **Skjedeskylling**

En annen faktor er såkalt vaginal douching- skylling av skjeden. Kvinner som vasker seg på denne måten har økt risiko for BV(19-21). Andre faktorer i forhold til personlig hygiene som bruk av bind eller tampong under menstruasjon ser ikke ut til å ha påvirkning på risiko for BV(20).

Nivået av østrogen hos kvinnelige røykere er lavere enn hos ikke røykere. Østrogen stimulerer glykogenproduksjon i skjeden og fører således til at det blir mer glukose tilgjengelig som energikilde for laktobaciller. Derfor har røykere større risiko for å utvikle BV(7, 22).

Det finnes forskning som tyder på at bruk av spiral øker risikoen for BV(7). En prospektiv studie fra 2010 tok utgangspunkt i BV-negative kvinner som fikk ulike typer av prevensjonsmidler. I løpet av seks måneder ble det funnet en signifikant økning av BV hos de av kvinnene som hadde spiral. Når man så korrigerer for kvinner som hadde opplevd uregelmessige blødninger i løpet av studietiden, fant man at det ikke var signifikant økning grunnet spiral alene, men at det heller var de uregelmessige og lengre blødningene på grunn av spiralbruk som førte til økt risiko for BV(23). Ved bruk av kobberspiral opplever mange kvinner at menstruasjonen tiltar i både mengde og varighet. Ved menstruasjon er pH i skjeden økt fra <4,5 til 6(24). Økt tidsintervall med menstruasjon fører til at skjedens pH er høyere en lengre periode av syklus og dette skaper økt tendens til BV. Hos kvinner med normal flora finnes også en stor variasjon i bakteriefloraen blant annet i forhold til hvilken tid i menstruasjonssyklusen kvinnen befinner seg. Det er påvist høyere Nugents score hos kvinner som har hatt menstruasjon de siste 10 dagene før prøvetakning(3).

Man kan finne *G. vaginalis* hos menn i både uretra og preputiet. De fleste menn med partnere diagnostisert med BV er bærere av *G. vaginalis*. Det virker logisk å tenke seg at hvis man behandlet mannlige partnere til kvinner med BV, ville dette redusere risiko for residiv. Det har blitt utført seks randomiserte kontrollerte studier som har sett på effekten av å behandle

mannlige partnere av kvinner med BV. Fem av disse viser ingen effekt av antibiotikabehandling av menn på kvinnes risiko for residiv. Det fremheves at disse studiene har metodologiske svakheter som blant annet få deltakere. Likevel konkluderes det i artikkelen med at dette tyder på at behandling av partner ikke er effektivt ved residiv. Det kan tenkes at behandling av menn vil kunne føre til færre nye tilfeller av BV hos nye partnere av menn som ikke lenger er bærere av *G. vaginalis*. En randomisert kontrollert studie fra 2011 studerte effekten av å behandle partnere av kvinner med BV med applikasjon av antibakteriell gel før og etter samleie, i håp om å redusere residiv hos kvinnene. Kvinnene ble initialt behandlet med metronidazol. På oppfølging etter to måneder viste resultatene at kvinnene i intervensjonsgruppen hadde noe økt prevalens av BV i forhold til kontroll-gruppen. Dette taler også imot at behandling av menn er relevant i forsøkene på å unngå residiv(25). Andre studier anbefaler behandling av partner(15).

Som nevnt i innledningen har det i de senere år blitt forsket en del på formasjon av biofilmer i forbindelse med BV. I en studie ble det tatt biopsier av skjedeveggen hos kvinner som har BV og disse ble undersøkt. Hos kvinner med BV fant man biofilmer med overvekt av *G. vaginalis* og *A. vaginae*. Slike biofilmer kan motstå antibiotikabehandling, og således være årsak til rask residiv(5). En annen studie påviste at slike biofilmer persisterer etter tre ukers behandling med metronidazol(26). Det har også blitt gjort undersøkelse av urinen til mannlige partnere av kvinner som har påvist BV og biofilm. Man har da funnet at en stor andel av disse mennene har en slik biofilm i sin urin. I den samme artikkelen ble det beskrevet funn i sæd som var blitt donert til bruk for inseminasjon. Det ble undersøkt 20 tilfeldig valgte prøver, og tre av disse inneholdt deler av *G. vaginalis* biofilm(2). Disse funn støtter at det finnes elementer av seksuell overføring av BV, og at det trengs alternativer til nåværende behandling.

## Mulig behandling

Ettersom BV er en vanlig tilstand og har høy risiko for residiv, er det mange kvinner som til enhver tid trenger behandling. Utbredt bruk av antibiotika kan føre til økt resistens og det er derfor interessant å se på andre muligheter for behandling og forebygging av BV(27). Det er også en del bivirkninger ved bruk av antibiotika(28).

### Probiotika

Det har som tidligere nevnt lenge vært kjent at skjedens normale mikroflora domineres av laktobaciller. Tilstedeværelsen av laktobaciller i rikelige mengder bidrar til opprettholdelse av et friskt underliv på flere måter. Laktobacillene produserer melkesyre og hydrogenperoksid i varierende grad og dette bidrar til å holde pH i vagina på under 4,5. Laktobaciller produserer også baktericiner, det er proteiner som motvirker vekst av blant annet *G. vaginalis*. En tredje egenskap hos laktobacillene er produksjon av biosurfaktanter som hindrer patogene bakteriers evne til å binde seg til epitelet i skjeden(3). Laktobaciller er en del av normalfloraen i GI-traktus og skjeden, og bivirkninger av bruk i studier er ikke rapportert(7, 22, 29). En annen fordel er at laktobacillene ikke påvirkes av behandling med metronidazol(30).

Det finnes ingen meta-analyser av studier på effekt av probiotika. Dette begrunnes i for store forskjeller i utførelsen av de ulike studiene og i stor variasjon i innhold av de ulike grenene av laktobaciller som har blitt brukt. Her vil jeg gjengi funn fra en oppsummert oversikt fra 2009 med høy kvalitet som jeg fant i databasen DARE. Oversikten viser at behandling med metronidazol tabletter etterfulgt av probiotika tabletter tatt *per os* eller *per vaginam* kan ha bedre effekt enn bare metronidazol(31, 32). Oppfølgingstiden av pasientene i flere av studiene er relativt kort, 28-30 dager. Konklusjonen på oversikten var at flere randomiserte kontrollerte studier trengs før man kan anbefale bruk av probiotiske midler mot BV(29). En av de kun fire inkluderte studiene som ikke viste effekt av probiotika, var en studie som hadde sett på effekten av bruk av tamponger innsatt med probiotika(33). Denne studien er således ikke representativ for annet enn effekten av disse tampongene, og burde muligens ikke vært lagt såpass stor vekt på. Når man bruker probiotika under menstruasjonen, vil det være mindre sannsynlig at det fører til kolonisering. De aller fleste studiene av probiotika mot BV har satset på innsetting av probiotiske kapsler rett etter menstruasjon, og dette er et bra tidspunkt for å øke sannsynligheten for effektiv kolonisering. Den ene inkluderte studien som så på effekten av probiotika *per os* var randomisert kontrollert og hadde mange deltakere, og er således av høy kvalitet. Kvinnene ble randomisert til å ta enten placebo eller kapsler med *L. reuteri* og *L. rhamnosus* to ganger daglig etter behandling med metronidazol. Etter 30 dager hadde 88 % av kvinnene i behandlingsgruppen en normal Nugents score mot 40 % i placebogruppen(31).

### **Studier av effekten av laktobaciller utkommet i eller etter 2008**

I en studie fra 2010 ble 24 kvinner med BV randomisert 3:1 til behandling versus placebo(34). Det var få deltakere i studien, men hovedformålet var å finne ut om innføring av

*L. crispatus* CTV-05 via applikator i skjeden førte til kolonisering og om det var en akseptabel måte for kvinner å administrere probiotika. Det var også av interesse å finne eventuelle bivirkninger forbundet med behandlingen. Studien konkluderer med at det trengs et større antall deltagere for å si noe om effekten av behandling, men at den tåles godt og ingen bivirkninger ble rapportert. Det legges også vekt på at selvrapportering ikke er en sikker metode for å si noe om compliance. Resultatene av studien viste at andelen kvinner som på dag 28 av studien var kolonisert med *L. crispatus* CTV-05 hadde 9 % BV mot 43 % av kvinnene som ikke var kolonisert. Dette er et viktig funn, men tatt antallet deltakere i betraktning kan man ikke tillegge studien stor vekt i forhold til behandlingsaspektet.

I 2010 ble det utgitt en artikkel om en prospektiv studie som var trippel blindet og randomisert(35). Denne studien ble utført for å undersøke om probiotika kan brukes profylaktisk mot BV. De inkluderte kvinnene hadde ikke BV ved start av studien, men hadde hatt to eller flere episoder av BV i løpet av det siste året. 120 kvinner ble randomisert til placebo eller probiotiske kapsler per vaginam med *L.rhamnosus*, *L.acidophilus* og *Streptococcus thermophilus*. Kvinnene ble instruert til å ta kapsler i 7 dager påfølgende 7 dager uten kapsler rullerende i 60 dager. Av de 120 kvinnene som deltok i studien ble 58 randomisert til behandlingsgruppen, og 62 til placebo. Henholdsvis i de to gruppene kom 91 % og 90 % av kvinnene tilbake til kontroll etter 60 dager med bruk av kapsler. Ved denne kontrollen hadde 15,8 % av kvinnene i testgruppen BV mot 45,0 % av kvinnene som mottok placebo. Dette er klart signifikant forskjell. Kvinnene i de to gruppene ble videre fulgt opp med telefonsamtale 11 måneder etter studiestart. De av kvinnene som rapporterte symptomer, ble undersøkt for BV, og tallene var henholdsvis 10,6 % i testgruppen mot 27,7 % i placebogruppen. Det innebærer selvsagt en svakhet at ikke alle kvinnene ble fulgt opp med klinisk kontroll, men bare de av kvinnene som rapporterte symptomer.

En studie fra 2009 har sett på langtidsbruk av kapsler *per vaginam* med *L. rhamnosus* og effekt på skjedens pH verdi(36). Studien var åpen og hadde ingen kontrollgruppe. De 40 kvinnene som deltok, hadde BV på starttidspunktet av studien. Kvinnene ble instruert til å sette inn en kapsel i skjeden hver dag i seks dager, så to kapsler i uken i to måneder, og etter det en kapsel i uken i 24 måneder. Kvinnene ble kalt inn til undersøkelse etter 12 måneder og igjen etter 24 måneder. Man fant en gjennomsnittlig pH på 5,02 ved starttidspunkt. Etter 12 måneder hadde denne sunket til 4,32 og etter 24 måneder ytterligere til 4,1. Disse kvinnene hadde påvist BV men ble kun behandlet med *L. rhamnosus*, ikke med antibiotika.

I 2010 kom det en studie med hovedformål å undersøke om vaginal probiotika kan kolonisere skjeden på lang sikt(37). Kapslene inneholdt *L. gasseri* LN40, *L. fermentum* LN99, *L. casei subsp. L. rhamnosus* LN113 og *P. acidilacti* LN23 hvorav sistnevnte var tilsatt som startkultur for de øvrige artene. Studien var randomiser og dobbelt blindet, samt placebo-kontrollert. Kvinnene som var med i studien hadde enten BV eller candida. Etter behandling med antibiotika ble kvinnene med BV instruert til å sette inn en kapsel i vagina to ganger daglig i fem dager. På kontroll etter første menstruasjonssyklus var 53 % av kvinnene i behandlingsgruppen fremdeles kolonisert av laktobaciller, og 9 % etter 6 måneder.

I 2010 ble det utført en studie av 49 kvinner med BV. Alle kvinnene ble først behandlet med metronidazol, for så å bli randomisert i to grupper som skulle sette inn kapsler en gang i uken i 6 måneder med enten placebo eller *L. rhamnosus*. Etter 30, 90 og 180 dager hadde 96 % av kvinnene i intervensjonsgruppen normal bakterieflora, mot 91 %, 83 % og 74 % av kvinnene i kontrollgruppen. Etter et år var tallene 70 % for placebogruppen, og 91 % for intervensjonsgruppen. Svakheten med studien er at antallet deltagere var ganske lav, men funnene peker tydelig i retning av positiv effekt av behandlingen, også 6 måneder etter avsluttet tilførsel av *L. rhamnosus*(38).

I 2009 utkom en artikkel basert på en studie av kvinner med residiverende BV(39). Studien var dobbeltblindet, randomisert og kontrollert. Kvinnene ble randomisert til å ta enten kapsler med placebo (16 kvinner) eller med *L. brevis*, *L. salivarius subsp. Salicinus* og *L. plantarum* (18 kvinner). Tablettene ble administrert intravaginalt i de 7 påfølgende dagene rett etter første kontroll eller etter menstruasjon hos de av kvinnene som forventet menstruasjon i løpet av de neste 7 dagene. Ingen av kvinnene ble behandlet med antibiotika i forkant av behandling med laktobaciller eller placebo. En uke etter første kontroll hadde 83 % av kvinnene normal flora, og 17 % intermediær flora. Av kvinnene i placebogruppen hadde en intermediær flora, mens resten hadde fremdeles BV. Etter 21 dager var 61 % av kvinnene i behandlingsgruppen friske basert på Amsels kriterier, mot 19 % i placebogruppen. Studien var metodologisk tilfredsstillende, men antallet deltakere er lavt.

I 2011 utkom en annen artikkel som også var basert på studie av kvinner som ble behandlet for residiverende BV(15). Kvinnene ble behandlet først samtidig med klindamycin krem vaginalt og klindamycin tabletter i en uke. Også partnerne til kvinnene ble behandlet med klindamycin. Etter dette fulgte 5 dagers behandling med kapsler som inneholdt ulike typer laktobacilli. Etter første menstruasjon fikk kvinnene videre antibiotikabehandling med

metronidazol vaginalt i 5 dager og laktobaciller i 5 dager. Etter menstruasjon nummer to fulgte 5 nye dager med metronidazol vaginalt. Kvinnene ble delt i 7 undergrupper som mottok ulike kombinasjoner av følgende lactobaciller: *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. crispatus*, *L. jenseneii* og *L. reuteri*. To av gruppene tok laktobacillene per os, resten per vaginam. Konklusjonen av studien er at dette aggressive behandlingsregimet er mer effektivt enn behandling etter nåværende retningslinjer. De av kvinnene som fikk en ny partner i løpet av studien, hadde mye høyere risiko for residiv. Det var ikke forskjell mellom de ulike kombinasjonene av laktobaciller i denne studien.

En ny *in vitro* studie har vist at *L. reuteri* RC-14 og *L. rhamnosus* GR-1 kunne ødelegge biofilmer av *G. vaginalis* og *A. vaginae* samt *E. coli* biofilm(40). Det forskes mye på hvilke laktobaciller som kan ha effekt mot BV. Som et utgangspunkt for valg av ulike typer, har man blant annet gått ut fra den enkeltes evne til produksjon av hydrogenperoksid(9, 41). Nye *in vitro* studier setter spørsmålsteget ved hvorvidt produksjon av hydrogenperoksid er mekanismen bak effekt av laktobacilli mot BV(42, 43).

### **Sukrose-gel**

I jakten på nye behandlingsmetoder fant jeg en artikkel utgitt i 2010 om effekten av sukrose-gel mot BV. Studien var en randomisert kontrollert studie med 560 kvinner diagnostisert med BV som ble randomisert i tre ulike grupper. De ulike gruppene ble behandlet med sukrose-gel, metronidazol-gel eller placebo-gel intravaginalt. Etter 21-35 dager viste resultatene av behandlingen effekt hos 61,04 % hos sukrose-gel gruppen, 66,67 % i metronidazol-gruppen og 7,34 % hos de som mottok placebo. Denne studien har en svakhet i og med at den gikk over relativt kort tidsrom. Det er heller ikke nevnt noe om eventuelle bivirkninger av sukrose, som kan tenkes å bidra til utvikling av candida(44, 45).

### **Alternative terapiformer**

Et økende antall kvinner søker til alternative behandlingsformer for både BV og candida. I 2003 utkom det en systematisk oversikt over de mest vanlige slike behandlinger(46). Disse metodene var laktobaciller, skylling av skjeden med jod, kapsler med borsyre, hvitløk og tea tre olje. Konklusjonen var at det trengs mer randomisert kontrollert forskning på området.

Skylling av skjeden ble frarådet, men laktobaciller og tea tre olje hadde få bivirkninger, positive initiale resultater og burde undersøkes nærmere.

Internett brukes av et økende antall mennesker som alternativ til informasjon om helseplager. Hvis man søker på Google, kan man finne mengder av informasjon om BV og ulike forslag til behandling på egenhånd. Noen av disse rådene kan man liketil kjøpe i bokform. Det reklameres blant annet med at man kan bli kvitt BV på tre dager og aldri få tilbakefall. Noe av det som foreslås er probiotika i form av yoghurt eller kapsler, både *per os* og *per vaginam* samt skylling av skjeden med eddik.



# Diskusjon

BV rammer en rekke kvinner i fruktbar alder. Symptomene er plagsomme for mange, og i tillegg kan BV føre til negative utfall av graviditet og økt risiko for seksuelt overførbare sykdommer. Det forskes fremdeles på i hvilken grad BV er seksuelt overførbart. Videre forskning på biofilmer og overførbarheten av disse kan bidra med nyttig kunnskap. Mulige årsaker til BV ser ut til å ha utgangspunkt i ubalanse i bakteriefloraen i skjeden. Forekomst har sammenheng med faktorer som påvirker denne bakteriefloraen. Antallet partnere, nylig bytte av partner og frekvens av samleie er faktorer som påvirker forekomsten av BV. Bruk av spiral, økt antall dager med blødning og mellomblødninger ser ut til å øke risiko for BV. Overdreven vask og skylling av skjeden påvirker bakteriefloraen negativt og bør frarådes.

Kvinner som får tilstanden bør informeres om faktorer som kan påvirke risiko for residiv slik at de selv kan være i stand til å forstå mer av sin tilstand. Slik informasjon bør gis på en respektfull måte. Det kan tenkes at en brosjyre med informasjon om de nevnte faktorene kunne være til nytte.

Mange opplever residiv, og det er behov for mer effektiv behandling. De fleste artiklene jeg har lest konkluderer med at probiotika viser effekt, men at det trengs mer forskning for å avklare dette. Probiotika er en trygg behandlingsmetode som ikke har vist å føre til bivirkninger og de fleste rapporterer at dette er en forholdsvis enkel og akseptabel behandlingsmetode. Probiotika har vist seg å ha effekt både ved inntak *per os* og *per vaginam*. Det er ikke utført studier som sammenligner disse to administrasjonsmetodene. En annen utfordring er det store antallet ulike grener av laktobaciller. Det ser ut som *L. rhamnosus* og *L. reuteri* er blant de artene som kan ha effekt mot BV både ved oralt og vaginalt inntak, men det trengs mer forskning for å undersøke dette nærmere. Videre er det som nevnt mange andre faktorer som påvirker skjedens bakterieflora.

Hvis man skal komme nærmere en avklaring av effekten av probiotika mot BV trengs det en studie med mange nok deltakere som går over lang tid, minimum ett til to år. Ideelt sett skulle man i en studie undersøkt kvinnene omtrent på samme tid i menstruasjonssyklus og at kvinnene hadde avstått fra samleie 2 døgn i forkant av undersøkelsen. Dette er faktorer som påvirker pH og forekomst av de ulike bakteriene i skjeden. Den foretrukne studiedesign for effekt av behandling er randomisert kontrollert dobbeltblindt studie. En slik design passer for å forske på effekt av probiotika. Man kunne behandle alle kvinnene i forhold til nåværende

retningslinjer med antibiotika ved studiestart. Videre kan man tenke seg ulike muligheter, for eksempel kunne man randomisert i fire grupper: placebo, behandling *per vaginam*, behandling *per os* og behandling *per vaginam* og *per os* samtidig. I forhold til de svært positive resultatene av studien på inntak av laktobaciller *per os* ville det være interessant å gjennomføre flere studier som så på dette i forhold til og eventuelt sammen med behandling *per vaginam*(31).

Det er et klart behov for mer forskning om biofilmer, typer av laktobaciller, administrasjonsmåte og effekt av probiotika. Likevel er det per i dag et stort antall studier som peker i retning av at probiotika har effekt mot BV, og det er ikke kjent at behandlingen har bivirkninger. På bakgrunn av dette synes jeg man allerede nå bør informere kvinner om at det er trygt å prøve slik behandling. I noen år har slike probiotiske kapsler til bruk *per vaginam* vært tilgjengelig på apoteket i flere land, inkludert Norge. Man må anta at flere kvinner allerede bruker slike kapsler. Det er to typer slike kapsler til salgs i Norge. Ecovag Balance inneholder humant *L. gasseri* og *L. rhamnosus* fra vaginalslimhinne, mens Vivag inneholder *L. acidophilus*. *L. acidophilus* har ikke vist seg å føre til kolonisering av vagina, og har heller ikke effekt mot BV. Ut fra studiene som har blitt gjennomført til nå, ser det ut som Ecovag er det beste alternativet av disse to som et supplement i behandling av BV.

# Referanseliste

1. Gallo MF, Warner L, King CC, Sobel JD, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Association between semen exposure and incident bacterial vaginosis. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2011;2011:842652. Epub 2011/12/23.
2. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Mendling W, Verstraelen H, Dieterle S, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2010;59(3):399-404. Epub 2010/05/26.
3. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(12):4610-7. Epub 2011/12/03.
4. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Van Simaey L, De Ganck C, et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC microbiology*. 2005;5:61. Epub 2005/10/18.
5. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1230:48-58. Epub 2011/08/10.
6. Balkus JE, Richardson BA, Mandaliya K, Kiarie J, Jaoko W, Ndinya-Achola JO, et al. Establishing and sustaining a healthy vaginal environment: analysis of data from a randomized trial of periodic presumptive treatment for vaginal infections. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(2):323-6. Epub 2011/06/16.
7. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clinical therapeutics*. 2008;30(3):453-68. Epub 2008/04/15.
8. Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2):113 e1-6. Epub 2011/04/26.
9. McLean NW, Rosenstein IJ. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *Journal of medical microbiology*. 2000;49(6):543-52. Epub 2000/06/10.
10. Larsson PG, Bergstrom M, Forsum U, Jacobsson B, Strand A, Wolner-Hanssen P. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2005;113(4):233-45. Epub 2005/05/04.
11. Sobel JD. What's new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? *Infectious disease clinics of North America*. 2005;19(2):387-406. Epub 2005/06/21.
12. Lobo TT, Feijo G, Carvalho SE, Costa PL, Chagas C, Xavier J, et al. A comparative evaluation of the Papanicolaou test for the diagnosis of trichomoniasis. *Sexually transmitted diseases*. 2003;30(9):694-9. Epub 2003/09/16.
13. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *Clinical evidence*. 2010;2010. Epub 2010/01/01.
14. Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC infectious diseases*. 2010;10:81. Epub 2010/04/01.
15. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen KK, Nasic S, et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC infectious diseases*. 2011;11:223. Epub 2011/08/23.

16. DiClemente RJ, Sales JM, Danner F, Crosby RA. Association between sexually transmitted diseases and young adults' self-reported abstinence. *Pediatrics*. 2011;127(2):208-13. Epub 2011/01/05.
17. Leppaluoto PA. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1302-6. Epub 2011/09/16.
18. Mitchell C, Manhart LE, Thomas KK, Agnew K, Marrazzo JM. Effect of sexual activity on vaginal colonization with hydrogen peroxide-producing lactobacilli and *Gardnerella vaginalis*. *Sexually transmitted diseases*. 2011;38(12):1137-44. Epub 2011/11/16.
19. Brotman RM, Ghanem KG, Klebanoff MA, Taha TE, Scharfstein DO, Zenilman JM. The effect of vaginal douching cessation on bacterial vaginosis: a pilot study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(6):628 e1-7. Epub 2008/02/26.
20. Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, Zhang J, Yu KF, Schwebke JR, et al. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sexually transmitted diseases*. 2010;37(2):94-9. Epub 2009/10/14.
21. Grimley DM, Annang L, Foushee HR, Bruce FC, Kendrick JS. Vaginal douches and other feminine hygiene products: women's practices and perceptions of product safety. *Maternal and child health journal*. 2006;10(3):303-10. Epub 2006/03/24.
22. MacPhee RA, Hummelen R, Bisanz JE, Miller WL, Reid G. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(18):2985-95. Epub 2010/11/18.
23. Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sexually transmitted diseases*. 2012;39(3):217-22. Epub 2012/02/18.
24. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment-A brief note. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2011;3(4):496-503. Epub 2012/01/06.
25. Bukusi E, Thomas KK, Nguti R, Cohen CR, Weiss N, Coombs RW, et al. Topical penile microbicide use by men to prevent recurrent bacterial vaginosis in sex partners: a randomized clinical trial. *Sexually transmitted diseases*. 2011;38(6):483-9. Epub 2012/01/19.
26. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dorffle Y, Scholze J, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(1):97 e1-6. Epub 2007/11/17.
27. Tosun I, Alpaya Karaoglu S, Ciftci H, Buruk CK, Aydin F, Kilic AO, et al. [Biotypes and antibiotic resistance patterns of *Gardnerella vaginalis* strains isolated from healthy women and women with bacterial vaginosis]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2007;41(1):21-7. Epub 2007/04/13. Saglikli ve bakteriyel vajinozlu kadınlardan izole edilen *Gardnerella vaginalis* suslarının biyotiplendirilmesi ve antibiyotik direnc durumlarının belirlenmesi.
28. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD006055. Epub 2009/07/10.
29. Senok AC, Verstraalen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006289. Epub 2009/10/13.
30. Ocana V, Silva C, Nader-Macias ME. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic vaginal lactobacilli. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006:18182. Epub 2007/05/09.
31. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized,

- double-blind, placebo controlled trial. *Microbes and infection* / Institut Pasteur. 2006;8(6):1450-4. Epub 2006/05/16.
32. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection* / Institut Pasteur. 2006;8(12-13):2772-6. Epub 2006/10/19.
  33. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(1):42-6. Epub 2005/04/26.
  34. Hemmerling A, Harrison W, Schroeder A, Park J, Korn A, Shiboski S, et al. Phase 2a study assessing colonization efficiency, safety, and acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 in women with bacterial vaginosis. *Sexually transmitted diseases*. 2010;37(12):745-50. Epub 2010/07/21.
  35. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):120 e1-6. Epub 2010/07/28.
  36. Rossi A, Rossi T, Bertini M, Caccia G. The use of *Lactobacillus rhamnosus* in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(6):1065-9. Epub 2009/12/17.
  37. Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzen B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes and infection* / Institut Pasteur. 2010;12(10):691-9. Epub 2010/05/18.
  38. Marcone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;110(3):223-6. Epub 2010/06/25.
  39. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;15(1):67-74. Epub 2008/12/03.
  40. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2011;86(1):58-64. Epub 2011/04/19.
  41. Martin R, Soberon N, Vaneechoutte M, Florez AB, Vazquez F, Suarez JE. Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*. 2008;11(4):261-6. Epub 2009/02/11.
  42. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC infectious diseases*. 2011;11:200. Epub 2011/07/21.
  43. O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC infectious diseases*. 2010;10:120. Epub 2010/05/21.
  44. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *International journal of women's health*. 2011;3:295-305. Epub 2011/10/07.

45. Zeng ZM, Liao QP, Yao C, Geng L, Feng LH, Shi HR, et al. Directed shift of vaginal flora after topical application of sucrose gel in a phase III clinical trial: a novel treatment for bacterial vaginosis. *Chinese medical journal*. 2010;123(15):2051-7. Epub 2010/09/08.
46. Van Kessel K, Assefi N, Marrazzo J, Eckert L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2003;58(5):351-8. Epub 2003/04/30.